Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Studies in Support of Geriatric Populations: Geriatrics

ICH Topic E7

Published by authority of the
Minister of Health

1994

Health Products and Food Branch
Guidance Document

Canada

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health. *Health Canada*	HPFB's Mandate is to take an integrated approach to the management of the risks and benefits to health related to health products and food by: • Minimizing health risk factors to Canadians while maximizing the safety provided by the regulatory system for health products and food; and, • Promoting conditions that enable Canadians to make healthy choices and providing information so that they can make informed decisions about their health. *Health Products and Food Branch*

LET YOUR COMPUTER DO THE SEARCHING!

... Need to know how to market a new drug in Canada?

... Want information on the drug regulatory process?

... Need to know what the newest drugs on the Canadian market are?

... Want direct access to forms and policies?

... Need to know the requirements for labelling drugs?

All this and more is available on the

Therapeutic Products Directorate / Biologics and Genetic Therapies Directorate / Marketed Health Products Directorate Website (s)

at

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/

© Minister of Public Works and Government Services Canada 1994

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

Également disponible en français sous le titre: Études à l'appui des groupes spéciaux: Gériatrie

Catalogue No. H42-2/67-1-1994E

104-07622/

FOREWORD

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, Health Canada endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with the accompanying notice and the relevant sections of other applicable guidances.

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to staff, thereby ensuring that mandates are implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the relevant program area to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that Health Canada reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Department to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. Health Canada is committed to ensuring that such requests are justifiable and that decisions are clearly documented.

TABLE OF CONTENTS

1. STATEMENT OF PURPOSE 1

2. GENERAL PRINCIPLE 1

3. SCOPE OF GUIDANCE DOCUMENT 1

4. DEFINITION OF THE POPULATION 2

5. CLINICAL EXPERIENCE 2

6. PHARMACOKINETIC STUDIES 2
   A. Formal Pharmacokinetic Studies 3
   B. Pharmacokinetic Screening Approach 3

7. PHARMACOKINETICS IN RENALLY OR HEPATICALLY IMPAIRED PATIENTS .. 4

8. PHARMACODYNAMIC / DOSE RESPONSE STUDIES 4

9. DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES 4

1. STATEMENT OF PURPOSE

It is important to ensure that clinical testing programs are carried out according to harmonised guidances based on agreed ethical and scientific principles so that the international development of valuable innovative drugs is achieved with maximum efficiency. Harmonisation in relation to medicines for geriatric populations is an important issue because the total population of the elderly will increase significantly in the coming years in Europe, Japan and the USA. The use of drugs in this population requires special consideration due to the frequent occurrence of underlying diseases, concomitant drug therapy and the consequent risk of drug interaction.

2. GENERAL PRINCIPLE

Drugs should be studied in all age groups, including the elderly, for which they will have significant utility. Patients entering clinical trials should be reasonably representative of the population that will be later treated by the drug.

3. SCOPE OF GUIDANCE DOCUMENT

This guidance document is directed principally toward new Molecular Entities that are likely to have significant use in the elderly, either because the disease intended to be treated is characteristically a disease of aging (e.g., Alzheimer's disease) or because the population to be treated is known to include substantial numbers of geriatric patients (e.g., hypertension). The guidance document applies also to new formulations and new combinations of established medicinal products when there is specific reason to expect that conditions common in the elderly (e.g., renal or hepatic impairment, impaired cardiac function, concomitant illnesses or concomitant medications) are likely to be encountered and are not already dealt with in current labelling. It likewise applies when the new formulation or new combination is likely to alter the geriatric patient's response (with regard to either safety/ tolerability or efficacy) compared with that of the non-geriatric patient in a way different from previous formulations. The guidance document also applies to new uses that have significant potential applicability to the elderly.

It is recommended that exemptions from the guidance document be determined in advance either by sponsors or, where feasible, by the sponsor and drug registration authorities, based, e.g., on estimates of the disease prevalence by age or through examination of the age distribution of usage for other drugs of the same class or drugs used for the same indication.

4. DEFINITION OF THE POPULATION

The geriatric population is arbitrarily defined, for the purpose of this guidance document, as comprising patients aged 65 years or older. It is important, however, to seek patients in the older age range, 75 and above, to the extent possible. Protocols should not ordinarily include arbitrary upper age cutoffs. It is also important not to exclude unnecessarily patients with concomitant illnesses; it is only by observing such patients that drug-disease interactions can be detected. The older the population likely to use the drug, the more important it is to include the very old.

5. CLINICAL EXPERIENCE

Geriatric patients should be included in the Phase 3 database (and in Phase 2, at the sponsor's option) in meaningful numbers. The geriatric subpopulation should be represented sufficiently to permit the comparison of drug response in them to that of younger patients. For drugs used in diseases not unique to, but present in, the elderly a minimum of 100 patients would usually allow detection of clinically important differences. For drugs to treat relatively uncommon diseases, smaller numbers of the elderly would be expected. Where the disease to be treated is characteristically associated with aging (e.g., Alzheimer's disease) it is expected that geriatric patients will constitute the major portion of the clinical database.

The overall database of the dossier should be examined for the presence of age-related differences, e.g., in adverse event rates, in effectiveness, and in dose-response. If these relatively crude overview analyses show important differences, further evaluation may be needed.

The geriatric data used in the overview can come either from the inclusion of elderly patients in all or most of the main Phase 3 or Phase 2/3 studies or from studies conducted exclusively in geriatric patients, at the sponsor's option. Inclusion of both groups in the same studies has the advantage of allowing direct comparisons of younger and older patients using data collected in similar ways. Such comparisons are more difficult when separate studies of young and old patients are used. Certain assessments, however, e.g., studies of cognitive function, require special planning and can be best accomplished in separate studies.

6. PHARMACOKINETIC STUDIES

Most of the recognized important differences between younger and older patients have been pharmacokinetic differences, often related to impairment of excretory (renal or hepatic) function or to drug-drug interactions. It is important to determine whether or not the pharmacokinetic behaviour of the drug in elderly subjects or patients is different from that in younger adults and to characterize the effects of influences, such as abnormal renal or hepatic function, that are more common in the elderly even though they can occur in any age group. Information regarding age-related differences in the pharmacokinetics of the drug can come, at the sponsor's option, either from a Pharmacokinetic Screen

(as described subsequently) or from formal pharmacokinetic studies, in the elderly and in patients with excretory functional impairment.

It is recognized that for certain drugs and applications (e.g., some topically applied agents, some proteins) technical limitations such as low systemic drug levels may preclude or limit exploration of age-related pharmacokinetic differences.

A. Formal Pharmacokinetic Studies

Formal PK studies can be done either in healthy geriatric subjects or in patient volunteers with the disease to be treated by the drug.

The initial PK study can be a pilot trial of limited size conducted under steady-state conditions to look for sizable differences between older and younger subjects or patients. A larger, single-dose PK study of sufficient size to permit statistical comparisons between geriatric and younger subjects' or patients' pharmacokinetic profiles is also acceptable.

In either case, if large (i.e., potentially medically important) age-related differences are found, the initial PK study may need to be followed by a multiple-dose PK study of sufficient size to permit statistical comparisons (geriatric vs. younger) at steady-state.

B. Pharmacokinetic Screening Approach

Sponsors may opt, instead of conducting a separate PK evaluation of the elderly, to utilize a Pharmacokinetic Screen in conjunction with the main Phase 3 (and Phase 2, if the sponsor wishes) clinical trials program. This screening procedure involves obtaining, under steady-state conditions, a small number (one or two) of drug blood level determinations at "trough" (i.e., just prior to the next dose) or other defined times from sufficient numbers of Phase 2/3 clinical trials patients, geriatric and younger, to detect age-associated differences in pharmacokinetic behaviour, if they are present. It is important to record time of dosing prior to blood concentration measurements, and relation of dosing to meals, and to examine the influence of demographic and disease factors, such as gender renal function, presence of liver disease, gastrointestinal disease or heart disease, body size and composition, and concomitant illnesses.

Small differences are unlikely to be of medical importance. Where the screen detects large differences, formal pharmacokinetic studies may be indicated unless the screen's results are sufficiently informative.

The advantage of a Pharmacokinetic Screen is that it can assess the effects, not only of age itself, but also of other factors associated with age (altered body composition, other drugs, concomitant illness) and their interactions.

7. PHARMACOKINETICS IN RENALLY OR HEPATICALLY IMPAIRED PATIENTS

Renal impairment is an aging-associated finding that can also occur in younger patients. Therefore, it is a general principle, not specific to these guidances, that drugs excreted (parent drug or active metabolites) significantly through renal mechanisms should be studied to define the effects of altered renal function on their pharmacokinetics. Such information is needed for drugs that are the subject of this guidance document but it can be obtained in younger subjects with renal impairment.

Similarly, drugs subject to significant hepatic metabolism and/or excretion, or that have active metabolites, may pose special problems in the elderly. Pharmacokinetic studies should be carried out in hepatically impaired young or elderly patient volunteers.

If a Pharmacokinetic Screen approach is chosen by the sponsor (Section 6, see above), and if patients with documented renal impairment or hepatic impairment (depending on the drug's elimination pattern) are included and the results indicate no medically important pharmacokinetic difference, that information may be sufficient to meet this Geriatric Guidance's purpose.

8. PHARMACODYNAMIC / DOSE RESPONSE STUDIES

The number of age-related pharmacodynamic differences (i.e., increased or decreased therapeutic response, or side effects, at a given plasma concentration of drug) discovered to date is too small to necessitate dose response or other pharmacodynamic studies in geriatric patients as a routine requirement. Separate studies are, however, recommended in the following situations:

- Sedative/hypnotic agents and other psychoactive drugs or drugs with important CNS effects, such as sedating antihistamines.

- Where subgroup comparisons (geriatric versus younger) in the Phase 2/3 clinical trials database indicate potentially medically significant age associated differences in the drug's effectiveness or adverse reaction profile, not explainable by PK differences.

9. DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES

Such interactions are of particular importance to geriatric patients, who are more likely to be using concomitant medications than younger patients, but of course are not limited to this age group. Therefore it is a general principle, not specific to these guidances, that in cases where the therapeutic range (i.e., range of toxic to therapeutic doses) of the drug or likely concomitant drugs is narrow, and

the likelihood of the concomitant therapy is great, that specific drug-drug interaction studies be considered. The studies needed must be determined case-by-case, but the following are ordinarily recommended:

- Digoxin and oral anticoagulant interaction studies, because so many drugs alter serum concentrations of these drugs, they are widely prescribed in the elderly, and they have narrow therapeutic ranges

- For drugs that undergo extensive hepatic metabolism, determination of the effects of hepatic-enzyme inducers (e.g., phenobarbital) and inhibitors (e.g., cimetidine)

- For drugs metabolized by cytochrome P-450 enzymes, it is critical to examine the effects of known inhibitors, such as quinidine (for cytochrome P-450 2D6) or ketoconazole and macrolide antibiotics (for drugs metabolized by cytochrome P-450 3A4). There is a rapidly growing list of drugs that can interfere with other drugs' that metabolism, and sponsors should remain aware of it.

- Interaction studies with other drugs that are likely to be used with the test drug (unless important interactions have been ruled out by a Pharmacokinetic Screen).

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Études à l'appui des groupes spéciaux: Gériatrie

ICH thème E7

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

1994

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. *Santé Canada*	Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments: • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. *Direction générale des produits de santé et des aliments*

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques / direction des produits de santé commercialisés

à

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1994

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Studies in Support of Geriatric Populations: Geriatrics

N° de catalogue H42-2/67-1-1994F

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

TABLE DES MATIÈRES

1 ÉNONCÉ DU BUT 1

2 PRINCIPE GÉNÉRAL 1

3 PORTÉE DE LA LIGNE DIRECTRICE 1

4 DÉFINITION DE LA POPULATION 2

5 EXPÉRIENCE CLINIQUE 2

6 ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES 3
A. Études pharmacocinétiques formelles 3
B. Évaluation pharmacocinétique 4

7 PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'UN TROUBLE RÉNAL OU HÉPATIQUE 5

8 ÉTUDES DE PHARMACODYNAMIE ET DE LA RELATION DOSE-EFFET 5

9 ÉTUDES DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 6

1 ÉNONCÉ DU BUT

Il est important que les programmes d'essais cliniques soient réalisés conformément à des lignes directrices harmonisées qui reposent sur des principes éthiques et scientifiques acceptés, afin d'assurer l'efficacité de l'élaboration de nouveaux médicaments à l'échelle internationale. L'harmonisation dans le domaine des médicaments pour les personnes âgées revêt une importance certaine, vu l'augmentation importante de la population âgée de l'Europe, du Japon et des États-Unis qu'on prévoit au cours des prochaines années. L'usage des médicaments chez les personnes de ce groupe exige une attention spéciale puisque ces personnes souffrent souvent de maladies concomitantes, prennent souvent plus d'un médicament et présentent, par conséquent, un risque d'interaction médicamenteuse.

2 PRINCIPE GÉNÉRAL

Les effets des médicaments devraient être étudiés chez tous les groupes d'âge, y compris les personnes âgées, pour qui les médicaments sont très utiles. Les sujets des essais cliniques devraient être raisonnablement représentatifs de la population qui aura un jour à prendre ces mêmes médicaments.

3 PORTÉE DE LA LIGNE DIRECTRICE

Cette ligne directrice porte principalement sur les nouvelles entités moléculaires qui seront probablement très utilisées chez les personnes âgées, soit parce que la maladie visée est particulière à la vieillesse (p. ex., la maladie d'Alzheimer) ou parce que la population qui recevra ce médicament comprend un nombre substantiel de personnes âgées (comme dans l'hypertension, par exemple). La ligne directrice porte également sur les formulations et combinaisons nouvelles de produits pharmaceutiques connus, lorsqu'il y a une raison précise de croire que des personnes âgées présentant certains problèmes propres à leur âge (p. ex., les lésions rénales ou hépatiques, les troubles de la fonction cardiaque, les maladies ou pharmacothérapies concomitantes) prendront ces produits dont l'étiquetage ne tient pas encore compte des risques qu'ils présentent. La ligne directrice s'applique également dans les cas où il est probable que la nouvelle formulation ou combinaison aura pour effet de susciter chez la personne âgée une réaction différente, tant sur le plan de l'innocuité que de la tolérance ou de l'efficacité, de celle anticipée chez les personnes plus jeunes et aussi différente de celle provoquée par les anciennes compositions. Enfin, la ligne directrice porte sur les nouvelles applications qui ont un vaste potentiel pour le traitement des personnes âgées.

Les exemptions devraient être déterminées à l'avance soit par les promoteurs ou, si possible, par le promoteur et les organismes chargés de l'homologation des médicaments. Elles devraient être fondées, par exemple, sur des estimations de la prévalence de la maladie selon l'âge ou sur une étude de l'emploi d'autres médicaments de même catégorie ou utilisés aux mêmes fins, toujours en fonction de l'âge des patients à qui ils sont prescrits.

4 DÉFINITION DE LA POPULATION

Aux fins de la présente ligne directrice, on considère que la population âgée comprend les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans la mesure du possible, il importe cependant de recruter des sujets qui appartiennent à la catégorie des plus âgés, c'est-à-dire les 75 ans et plus. Les protocoles ne doivent pas ordinairement inclure une limite supérieure d'âge choisie de façon arbitraire. Il importe aussi de ne pas exclure inutilement les personnes qui souffrent d'affections concomitantes; seule l'observation de ces malades peut permettre de déceler les interactions médicament-maladie. Plus la population susceptible de prendre un médicament est âgée, plus il est important que l'échantillon comprenne des personnes très âgées.

5 EXPÉRIENCE CLINIQUE

La base de données de la phase 3 (et de la phase 2, si le promoteur le désire) devrait contenir des données sur un nombre important de sujets âgés. La sous-population âgée devrait être suffisamment représentée pour permettre de comparer la réaction des sujets âgés aux médicaments à celle des sujets plus jeunes. En ce qui concerne les médicaments qui servent à traiter des maladies qui ne frappent pas exclusivement les personnes âgées, il faut en général un minimum de 100 sujets pour être en mesure de déceler des différences importantes du point de vue clinique. Pour ce qui est des médicaments qui servent à traiter des maladies relativement peu courantes, un nombre plus restreint de personnes âgées peut suffire. Dans les cas où la maladie est particulière aux personnes âgées (p. ex., la maladie d'Alzheimer), la majeure partie des données cliniques devrait provenir de sujets âgés.

Toutes les données recueillies devraient être étudiées dans le but de déceler la présence de différences liées à l'âge, comme les taux d'événements indésirables, l'efficacité et la relation dose-effet. Si ces analyses générales relativement sommaires révèlent des différences importantes, il faudra peut-être s'adonner à une évaluation plus poussée.

Le promoteur peut choisir de fonder l'analyse générale sur des données relatives aux personnes âgées qui proviennent soit de l'inclusion des sujets âgés dans toutes ou plusieurs des études de la phase 3 principale ou de la phase 2-3, ou qui sont tirées d'études menées exclusivement auprès de sujets âgés. L'inclusion des deux groupes dans les mêmes études a l'avantage de permettre des comparaisons directes entre les personnes jeunes et âgées, à partir de données recueillies dans des conditions

similaires. Ce genre de comparaison est plus difficile lorsque les sujets jeunes et les sujets âgés ont fait l'objet d'études distinctes. Cependant, certaines évaluations, comme les études de la fonction cognitive, exigent une planification spéciale et donnent de meilleurs résultats lorsqu'elles sont menées séparément.

6 ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES

La plupart des principales différences que l'on constate entre les jeunes sujets et les sujets âgés relèvent de la pharmacocinétique; elles sont souvent associées à un trouble de la fonction excrétrice (rénale ou hépatique) ou à des interactions médicamenteuses. Il est important de déterminer s'il y a des différences entre les sujets ou malades âgés et les adultes plus jeunes sur le plan du comportement pharmacocinétique, et de caractériser les effets des troubles, comme les anomalies de la fonction rénale ou hépatique, qui peuvent se produire à tout âge mais qui sont plus courants chez les personnes âgées. L'information relative aux différences dues à l'âge que l'on constate sur le plan de la pharmacocinétique peut venir, selon le choix des promoteurs, d'évaluations pharmacocinétiques (telles que décrites par la suite) ou d'études formelles sur la pharmacocinétique chez les personnes âgées et chez des malades atteints d'un trouble de la fonction excrétrice.

On sait qu'en ce qui concerne certains médicaments et certaines applications (p. ex., certains agents topiques et certaines protéines), des limites techniques, tels de faibles taux systémiques du médicament dans l'organisme, peuvent exclure ou limiter l'exploration des différences dues à l'âge sur le plan de la pharmacocinétique.

A. Études pharmacocinétiques formelles

Ces études peuvent être effectuées tant chez des sujets âgés en santé que chez des malades volontaires qui souffrent de la maladie traitée par le médicament concerné.

La première étude pharmacocinétique peut prendre la forme d'un essai pilote restreint effectué à l'état stationnaire, dont le but est de déterminer les différences importantes entre les réactions des sujets ou malades âgés et celles des plus jeunes. On peut aussi effectuer une étude à dose unique plus forte du médicament, administrée à un nombre suffisamment important de sujets ou de malades pour permettre de faire des comparaisons statistiques entre les profils pharmacocinétiques des sujets ou malades âgés et des plus jeunes.

Dans les deux cas, lorsque d'importantes différences liées à l'âge sont mises en évidence (c.-à-d. des différences potentiellement importantes sur le plan médical), il est parfois nécessaire d'effectuer une étude pharmacocinétique multi-doses sur un échantillon suffisamment important de sujets pour permettre d'effectuer des comparaisons statistiques (entre les personnes âgées et les jeunes) de l'état stationnaire de la concentration du médicament dans l'organisme.

B. Évaluation pharmacocinétique

Dans certains cas, les promoteurs peuvent choisir, de préférence à une évaluation distincte de la cinétique du médicament chez les personnes âgées, l'évaluation pharmacocinétique réalisée concurremment avec la phase 3 principale (et la phase 2, si le promoteur le désire) du programme d'essais cliniques. Dans le cadre de ces tests d'évaluation, on effectue, à l'état stationnaire, un petit nombre (un ou deux) de dosages sanguins au point minimum (c.-à-d. juste avant l'administration de la dose suivante) ou à d'autres moments définis, chez un nombre suffisant de malades âgés et de malades jeunes participant à la phase 2/3 des essais cliniques, afin de détecter, le cas échéant, les différences de comportement pharmacocinétique liées à l'âge. Il est important de noter l'heure de l'administration de la dose qui précède l'analyse sanguine, ainsi que l'heure d'administration de la dose par rapport à l'heure des repas pris par le malade. Il importe aussi d'examiner l'influence de facteurs démographiques et de facteurs pathologiques, comme le sexe du sujet, la fonction rénale, la présence d'une affection hépatique, gastro-intestinale ou cardiaque, la taille du sujet, la composition de l'organisme, ainsi que toute maladie concomitante.

Il est peu probable que les petites différences soient importantes sur le plan médical. Par contre, lorsque l'on décèle des différences marquées, des études pharmacocinétiques formelles peuvent être indiquées, à moins que les résultats des tests d'évaluation aient fourni suffisamment d'information.

L'évaluation pharmacocinétique a l'avantage de pouvoir déterminer les effets non seulement de l'âge lui-même, mais aussi d'autres facteurs associés à l'âge (modification de la composition de l'organisme, pharmacothérapie ou maladie concomitante) et de leurs interactions.

7 PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'UN TROUBLE RÉNAL OU HÉPATIQUE

Les troubles rénaux, bien qu'ils soient associés à l'âge, se manifestent aussi chez des malades plus jeunes. C'est donc un principe général, et non un principe particulier de cette ligne directrice, que les médicaments qui sont excrétés en grande quantité (médicament mère ou métabolites actifs) par la voie rénale devraient être étudiés afin de définir les effets d'un changement de la fonction rénale sur leur cinétique. Ce genre de renseignements est nécessaire pour les médicaments qui font l'objet de la présente ligne directrice, mais cette information peut aussi provenir de sujets plus jeunes qui souffrent d'un trouble de la fonction rénale.

Les médicaments qui sont largement métabolisés ou excrétés au niveau du foie, ou qui ont des métabolites actifs, peuvent aussi présenter certains problèmes spéciaux chez les personnes âgées. Il faudrait réaliser des études pharmacocinétiques chez des volontaires, jeunes ou vieux, qui souffrent d'un trouble hépatique.

Dans les cas où le promoteur choisit l'évaluation pharmacocinétique (voir la section VI ci-dessus), et si des personnes souffrant d'un trouble rénal ou hépatique dûment diagnostiqué (selon le mode d'élimination des médicaments) participent à ces études et que les résultats ne mettent en lumière aucune différence médicalement importante sur le plan de la pharmacocinétique, il est possible que cette information puisse répondre aux exigences de la présente ligne directrice.

8 ÉTUDES DE PHARMACODYNAMIE ET DE LA RELATION DOSE-EFFET

Le nombre de différences pharmacodynamiques dues à l'âge (c.-à-d. réaction thérapeutique accrue ou réduite ou effets secondaires, lorsque la concentration plasmatique du médicament atteint un niveau donné) découvertes jusqu'à ce jour est trop peu élevé pour exiger des études systématiques sur la relation dose-effet ou d'autres études sur la pharmacodynamie chez les personnes âgées. On recommande cependant d'effectuer de telles études dans les cas suivants :

- Lorsqu'il s'agit d'agents sédatifs ou hypnotiques et d'autres médicaments qui agissent sur le psychisme ou qui ont des effets importants sur le SNC, comme les antihistaminiques sédatifs

- Lorsque les données de la phase 2-3 des essais cliniques portant sur les comparaisons entre les sous-groupes (entre les personnes âgées et les jeunes) mettent en évidence des différences associées à l'âge sur le plan de l'efficacité des médicaments ou du profil de réactions indésirables, qui pourraient être médicalement importantes et qui ne peuvent être expliquées par les différences pharmacocinétiques.

9 ÉTUDES DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ces interactions sont particulièrement importantes pour les malades âgés, qui sont plus susceptibles que les autres de recevoir plusieurs médicaments à la fois; ces cas ne sont cependant pas limités aux personnes âgées. Par conséquent, on envisage généralement, et non uniquement dans le cadre de cette ligne directrice, d'étudier les interactions médicamenteuses lorsque la marge thérapeutique (différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique) du médicament, ou des médicaments concomitants probables, est mince, et que la probabilité de traitements concomitants est grande. Les analyses requises doivent être déterminées au cas par cas, mais elles comprennent généralement les suivantes:

- L'étude des interactions médicamenteuses de la digoxine et des anticoagulants oraux, car plusieurs médicaments modifient la concentration sérique de ces médicaments, souvent prescrits pour les personnes âgées et dont la marge thérapeutique est mince.

- Dans le cas de médicaments qui sont largement métabolisés au niveau du foie, on recommande des analyses pour déterminer les effets des inducteurs de l'enzyme hépatique (p. ex., le phénobarbital) et des inhibiteurs de cette même enzyme (p. ex., la cimétidine).

- En ce qui concerne les médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P-450, il est essentiel d'étudier les effets des inhibiteurs connus, comme la quinidine (pour le cytochrome P-450 2D6), le cétoconazole et les macrolides (pour les médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P-450 3A4). La liste des médicaments qui peuvent nuire au métabolisme d'autres médicaments s'allonge rapidement et les promoteurs ne doivent pas l'oublier.

- Des analyses sur l'interaction avec d'autres médicaments qui seront vraisemblablement utilisés avec le médicament à l'étude (à moins que le risque d'interactions importantes ait été éliminé lors de l'évaluation pharmacocinétique).